

II Međunarodni Kongres "Inženjerstvo, ekologija i materijali u procesnoj industriji"
II International Congress "Engineering, Ecology and Materials in Processing Industry"

**COMPARATIVE EXAMINATION OF THE SPEED OF RELEASE OF PYRIDOXIN
HCL OF VITAMIN B₆ TABLETS á 20 mg**

Pavlovska Gorica¹, Darkovska-Serafimovska Marija², Nestorovska-Gjosevska Biljana³

¹University St. Klement Ohridski-Bitola, Faculty of Technology and Technical Science-Veles,
Petre Prlichkov 42, 1400 Veles, R. Macedonia, gorica.pavlovska@uklo.edu.mk

²AD Jaka 80 Radoviš, Ankarska 33, 1000 Skopje, R. Macedonia, dircon@jaka80.com.mk

³AD Jaka 80 Radoviš, Ankarska 33, 1000 Skopje, R. Macedonia, biljanang@jaka80.com.mk

Abstract

Of commercial reasons, Vitamin B6 20 mg tablets which are produced in Radovis were needed to be produced in Skopje. In order to get licenses for the production of the new location was necessary to carry out a confirmation of the existing by technology. To this end was made comparison to the more parameters (appearance, weight, strength, dimensions, fragility, disintegration, contents, uniformity of content and solubility) of tablets produced in both locations. In order to confirm the technology was needed to compare the solubility of the two products in three different media (0.1 M HCl with pH=1.2, acetate buffer with pH=4.5 and phosphate buffer with pH=6.8). Liberation of HCl was monitored pyridoxine in 12 tablets of the old site and 12 tablets of the new location, in three intervals of Solubility of tablets in all three media. It is made statistical processing of the received data confirming the transfer of technology.

Key words: vitamin B₆, tablets, transfer, technology, Solubility.

**SPOREDBENO ISPITUVANJE NA BRZINATA NA OSLOBODUVANJE NA
PYRIDOXIN HCL OD VITAMIN B₆ TABLETI á 20 mg**

Pavlovska Gorica¹, Darkovska-Serafimovska Marija², Nestorovska-Gjoševska Biljana³

¹Univerzitet Sv.Kliment Ohridski-Bitola, Tehnološko-Tehnički Fakultet Veles, ul. Petre Prličkov
42, 1400 Veles, R. Macedonia, gorica.pavlovska@uklo.edu.mk

²AD Jaka 80 Radoviš, Ankarska 33, 1000 Skopje, R. Macedonia, dircon@jaka80.com.mk

³AD Jaka 80 Radoviš, Ankarska 33, 1000 Skopje, R. Macedonia, biljanang@jaka80.com.mk

Izvod

Od komercijalni pričini Vitamin B₆ tableti od 20 mg koi se proizveduavaa vo Radovis bese potreno da se proizveduvaat vo Skopje. Za da se dobie dozvola za proizvodstvo na novata lokacija bese potrebno da se izvrsi potvrda na postoeckata tehnologija. Za taa cel bese napravena sporedba na povece parametri (izgled, masa, cvrstina, dimenzii, trošnost, raspadljivost, sođržina, voednacenost i rastvorlivost) na tableti proizvedeni na dvete lokaciji. Za da se potvrdi tehnologijata potrebno bese da se napravi sporedba na rastvorlivosta na dvata proizvoda vo tri različni mediumi (0,1 M HCl so pH=1,2, acetaten pufer so pH=4,5 i fosfaten pufer so pH=6,8). Osloboduvanjeto na pyridoxin HCl bese sledeno kaj 12 tableti od starata lokacija i 12 tableti od novata lokacija, vo tri vremenski intervali od rastvorlivosta na tabletite vo site tri mediumi. Napravena e statisticka obrabotka na dobiebite podatoci so koi se potvrduva transferot na tehnologija.

Ključni zborovi: vitamin B₆, tableti, transfer, tehnologija, rastvorlivost.

Voved

Vitamin B6 tableti á 20 mg se proizvod na AD "Jaka 80" Radoviš so odobrenie za proizvodstvo vo proizvoden pogon na adresa Maršal Tito 42, Radoviš. Tie se proizvod so aktivna supstanca pyridoxin HCl, koj dolgi godini se proizveduva na ovaa lokacija, so dokažan i standarden kvalitet [1-3]. Kontrolata na kvalitet se vrši vo OE "Kontrola na kvalitet i ispitivanje na lekovi", Skopje Ankarska 33. Poradi komercijalni pričini rakovodstvoto na AD Jaka 80 odluči ovie tableti da gi proizveduva vo Skopje vo proizvoden pogon na adresa Prvomajska bb. Kvalitetot na pojedovnite surovini i kvantitativniot sostav na formulacijata predvideni so proizvodniot protokol ne se menuvaat. Proizvodnata oprema pretrpuva mali varijacii, no ovie promeni ne predizikuvaat promeni vo proizvodno tehnološkite postapki. Mašinata za doziranje, odnosno komprimiranje vo edinica farmacevtska dozirana forma – tableta e ista. Predvidenite promeni ne predizivuuvaat pogolemi promeni vo proizvodno-tehnoloskite postapki za izработка na tabletite, a kontrolata na kvalitetot he se vrši na istoto mesto. Transferot na tehnologija e napraven vo soglasnost na baranjata na aktuelnata regulativa [4].

Poradi promena na mestoto za proizvodstvo AD Jaka 80 pokrena baranje za odobrenie za puštanje na lekot vo promet soglasno so Regulativata na Evropskata komisija (EC) No 726/2004, Direktivite 2001/83/EC i 2001/82/ec, smernicite za izvestuvanje za varijacija na Regulativite (EC) No 1085/2003 i Regulativite (EEC) No.2309/93. Pokrenato e baranje za varijacija Tip I B broj 7 c soglasno aktuelnite regulativi [5]. Za taa cel bea napraveni dve serii na Vitamin B6 tableti á 20 mg, po edna na dvete lokacii. Beše napravena sporedba na site parametri od proizvodniot protocol (izgled, masa, cvrstina, dimenzii, trošnost, raspadlivost, sodržina, voednacenost i rastvorlivost). Osven ovie parametri, za da se potvrdi proizvodnata tehnologija, beše napravena sporedba na rastvorlivosta na dvata proizvoda vo tri različni mediumi (0,1 M HCl so pH=1,2, acetaten pufer so pH=4,5 i fosfaten pufer so pH=6,8) [6]. Bzinata na osloboduvanje na pyridoxin HCl beše sledeno kaj 12 tableti od starata lokacija i 12 tableti od novata lokacija, vo tri vremenski intervali od rastvorlivosta (5, 15 i 45 min) na tabletite vo site tri mediumi. Trebaše da se dokaže deka tabletite od dvete lokacii imaat isti svojstva vo sekoja sredina pri isti uslovi.

Eksperimentalen del

Aparatura

Aparaturata što se koristi za proizvodstvoto na Vitamin B6 tableti á 20 mg e slednata:

- vibraciono sito,
- rotaciono sito,
- Bure –mešalka, V-mešalka,
- Mašina za tabletiranje Ronchi 23 so 7 mm matrici za tabletiranje so prekrсна linija od ednata strana i
- Mašina za pakuvanje vo kontaktna ambalaža -blister AL/PVC folija.

Za analiza i kontrola na kvalitetot na tabletite e koristena slednata aparatura:

- VAN KEL VK. 200 tablet hardnes tester – aparat za opredeluvanje na cvrstinata na tabletite.
- VAN KEL friability tester – aparat za opredeluvanje na trošnost, odnosno frijabilnost na tabletite.
- VAN KEL HAAKE DC – aparat za raspadlivost, odnosno dezintegracija na tabletite.
- Vankel VK 7000 so veslo – aparat za opredeluvanje na rastvorlivosta, odnosno osloboduvanjeto na pyridoxin HCl kako aktivna komponenta vo ovie tableti.
- UV/VIS – spektrofotometar Cary 100 Scan Varian, za kvantitativno opredeluvanje na aktivnata komponenta vo tabletite - pyridoxin HCl.

Postapka

Ispitivanjeto na brzina na oslobodovanje na aktivnata supstanca Pyridoxin HCl od Vitamin B₆ tableti e izvedeno prema opštioi propis za ispitivanje na brzina na oslobodovanje na lekovita supstancija od cvrst dozažen oblik [7].

Oslobodovanjeto na pyridoxin HCl se vrši vo aparatot za rastvorlivost pri slednite uslovi:

Aparat: Vankel VK 7000 so veslo

Broj na rotaciji: 50 rpm

Medium: A. pH 1,2 (0,1 M HCl)

B. pH 4,5 (acetaten pufer) [8]

C. pH 6,8 (fosfaten pufer) [8]

Volumen: 900 ml

Temperatura: 37 ± 0,5°C

Vreme na uzorciranje: 5, 15 i 45 minuti

Čašite od aparatot se polnat so propišaniot volumen na medium za analiza, zagrean na temperatura od 37 ± 0,5°C. Vo sekoja čaša se stava po edna tableta i aparatot se vkučuva. Uzorciranje se vrši po 5, 15 i 45 minuti. Po istekot na 5, 15 i 45 minuti so pipeta na visočina od okolu polovina od površinata na disolucioniot medium i vesloto, no ne poblisku od 1cm od zidovite na sadot, se uzorcira volumen od 20ml. Rastvorot se filtrira so oftrlanje na prvite 3 ml od filtratot, a potoa vo sekoja od niv se opredeluva sodržinata na Pyridoxin HCl. Opredelovanjeto na sodržinata se vrši UV spektrofotometriški na 289 nm. Sekoja proba se meri 5 pati, a potoa se zema srednata vrednost. Kako slepa proba se zema soodvetniot medium. Standardniot rastvor se priprema so rastvoranje na točno izmerena količina od Pyridoxin HCl RS vo sekoj od mediumite za ispitivanje na brzina na oslobodovanje na Pyridoxin HCl od Vitamin B₆ tableti. Krajnata koncentracija na standardot treba da e 0,012 mg pyridoxin HCl/mL.

Rezultati i diskusija

Oslobodovanjeto na aktivnata supstanca pyridoxin HCl beše sledeno kaj 12 tableti od s: 010208018 proizvedena na novata lokacija vo proizvodniot pogon na "A.D. JAKA-80 Radoviš", ul.Prvomajska b.b. Skopje i 12 tableti od s: 051207018 proizvedena na starata lokacija vo proizvodniot pogon na "A.D. JAKA-80 Radoviš" ul. Maršal Tito br. 42, Radoviš.

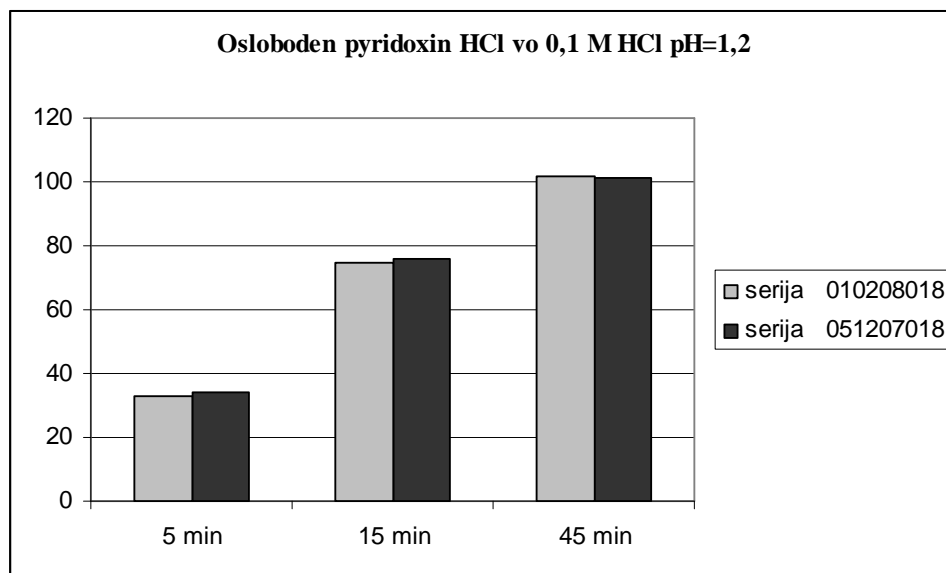
Beše sledeno oslobodovanjeto na Pyridoxin HCl vo dvete serii tableti vo tri različni mediumi. Rezultatite od ispitivanjata vo medium 0,1 M HCL se dadeni vo Tabela 1. Ovde e dadena sodržinata na oslobodeniot Pyridoxin HCl po 5, 15 i 45 min izrazen vo procenti vo 12 tableti od dvete serii. Dadeni se i maksimalnite i minimalnite vrednost na oslobodeniot Pyridoxin HCl izraženi vo procenti, za trite vremeski intervali od sekoja serija. Može da se vidi deka srednite vrednosti (x) od oslobodena aktivna supstanca po 5, 15 i 45 min za dvete serii ne se razlikuvat povehe od 2 %. Maksimalnite i minimalnite vrednosti za dvete serii tableti se isto taka slični i bez pogolemi otstupki.

Razlikite se pogolemi za prvite 5 minuti, a kako vremeto se zgolemuva tie se namaluvaat. Stepenot na variranje na rezultatite izrazen kako RSD e vo dozvolenite granici na odstupivanje (< 10 %). RSD vo dvete serii tableti se odnesuva isto, odnosno e pogolem po prvite 5 min, pomal po 15 min i najmal po 45 minuti. Razlikite na RSD pomegu dvete serii po trite vremenja na uzorciranje se minimalni. Deko oslobodovanjeto na aktivnata supstanca se odnesuva slično vo dvete serii najdobro se gleda od faktorot na sličnost f₂ koj iznesuva duri 92,38 (treba da e pogolem od 50). Faktorot na sličnost pretstavuva sporedba na rastvorlivosta od trite uzorciranje (5, 10 i 15 min) za dvete serii tableti [6].

Tabela 1. Procent na oslobođen pyridoxin HCl vo medium 0,1 M HCl

tableta	Procent na oslobođen pyridoxin HCl vo 0,1 M HCl pH=1,2					
	serija 010208018			serija 051207018		
	5 min.	15 min.	45 min.	5 min.	15 min.	45 min.
1	34,90	76,00	101,14	33,96	76,26	102,32
2	31,03	71,29	103,26	34,01	76,24	99,45
3	31,08	71,43	103,24	33,07	70,00	98,96
4	29,03	77,23	99,36	35,14	75,96	101,20
5	29,98	77,35	99,34	35,11	76,66	101,27
6	32,68	72,88	103,23	38,28	79,13	103,35
7	35,33	72,81	103,03	34,46	79,13	102,39
8	35,78	73,71	101,27	33,57	76,92	100,91
9	32,11	73,92	101,17	36,26	76,81	100,94
10	32,89	78,75	101,71	34,23	70,79	99,95
11	33,69	78,31	101,99	31,31	74,44	101,22
12	33,69	71,64	103,52	31,67	74,83	100,82
x	32,68	74,61	101,86	34,25	75,60	101,07
max. (%)	35,78	78,75	103,52	38,28	79,13	103,35
min. (%)	29,03	71,29	99,34	31,31	70	98,96
RSD	6,52	3,72	1,45	5,50	3,71	1,23
f ₂	92,38					

Na slika 1 dadena e sporedbata na srednite vrednosti od oslobođeniot pyridoxin HCl pri rastvorljivostite vo 0,1 M HCl po trite uzorciranja. Od nea se gleda deka oslobođeniot pyridoxin HCl od tabletite na dvete lokacii e mnogu sličen po trite vreminja na uzorciranje.



Sl 1. Sredni vrednost od oslobođeniot pyridoxin HCl vo 0,1 M HCl po trite uzorciranja

Vo Tabela 2 se dade vrednostite od sporedbenite ispitivanja na oslobodeniot pyridoxin HCl vo acetaten puffer so pH=4,5. Od nea se gleda deka vehe po 15 min tabletite od dvete serii se rastvorile vo acetatniot puffer, odnosno aktivnata supstanca pyridoxin HCl se oslobodila recisi celosno. Se dobivaat slicni vrednosti za dvete serii od uzorciranjata po 5, 15 i 45 min, a slicni se i vrednostite za maksimalnite i minimalnite vrednosti na oslobodena aktivna supstanca. Odstapuvanjata na vrednostite izrazeni preku RSD se najgolemi po 5 min, a pomali i recisi identicni po 15 i 45 min. Sepak tie se slicni za dvete serii i se vo dozvolenite granici (RSD<10). Faktorot na slicnost f_2 e mnogu golem (93,83) sto e potvrda za slicnosta na tabletite od dvete serii.

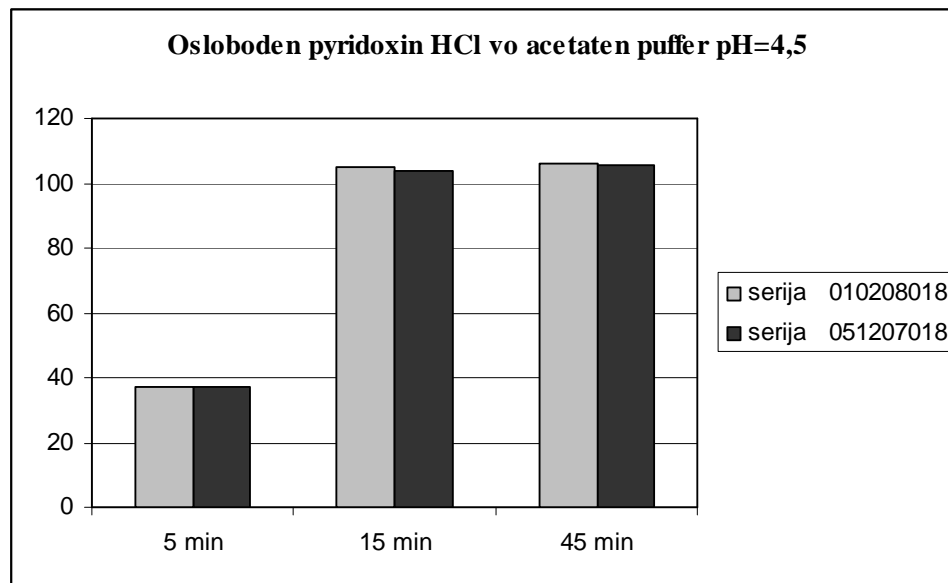
Tabela 2. Procent na osloboden pyridoxin HCl vo acetaten puffer pH=4,5

tableta	Procent na osloboden pyridoxin HCl vo acetaten puffer pH=4,5					
	serija 010208018			serija 051207018		
	5 min.	15 min.	45 min.	5 min.	15 min.	45 min.
1	37,41	109,96	109,94	39,63	106,13	106,47
2	41,51	100,64	99,56	40,37	98,44	101,09
3	35,64	109,80	110,37	36,78	107,41	109,24
4	34,58	102,27	103,33	39,72	100,91	101,89
5	35,19	105,99	106,26	35,53	105,08	110,95
6	39,69	97,77	100,57	34,20	102,34	104,52
7	42,32	108,93	111,51	34,81	105,86	106,15
8	37,52	108,01	110,12	37,52	98,22	101,29
9	39,92	100,48	101,02	36,36	107,25	107,68
10	34,90	110,28	110,88	39,31	100,19	100,86
11	34,65	101,83	105,43	35,06	109,54	110,25
12	34,88	106,47	106,47	34,02	102,18	107,25
x	37,35	105,20	106,29	36,94	103,63	105,64
max. (%)	42,32	110,28	111,51	40,37	109,54	110,95
min. (%)	34,58	97,77	99,56	34,02	98,22	100,86
RSD	7,60	4,17	4,09	6,27	3,62	3,47
f_2	93,83					

Od slika 2 se gleda sovpagjanjeto na srednite vrednosti od oslobodenata aktivna supstanca, pyridoxin HCl vo acetatniot puffer pH=4,5 po trite uzorciranja za dvete serii.

Tretiot medium vo koj beše sledeno osloboduvanjeto na pyridoxin HCl e fosfaten puffer pH=6,8. Rezultatite dobieni po 5, 15 i 45 min za dvete serii tableti se dade ni vo Tabela 3. Isto kako pri rastvoranjeto vo acetaten puffer i vo fosfatniot puffer pyridoxin HCl se osloboduva vo golem procent nad 96 % uste po 15 min. Odstapuvanjata na vrednostite se najgolemi po 5 min kaj tabletite od novata lokacija (RSD=9,53), no golemo e odstapuvanjeto na vrednostite po 5 min i kaj tabletite od starata lokacija (RSD=8,35). Odstapuvanjata se mnogu pomali po 15 i 45 min kaj dvete serii tableti, a slicnosta pomegju niv e evidentna. Slicnosta pomegju dvete serii tableti se potvrduva so faktorot na slicnost f_2 koj iznesuva 92,75. Toj e mnogu povisok od 50, odnosno od minimalnata dozvolena vrednost za f_2 .

Golemata slicnost na srednite vrednosti od osloboduvanjeto na pyridoxin HCl po 5, 15 i 45 min kaj tabletite od dvete serii ubavo se gleda na slika 3.

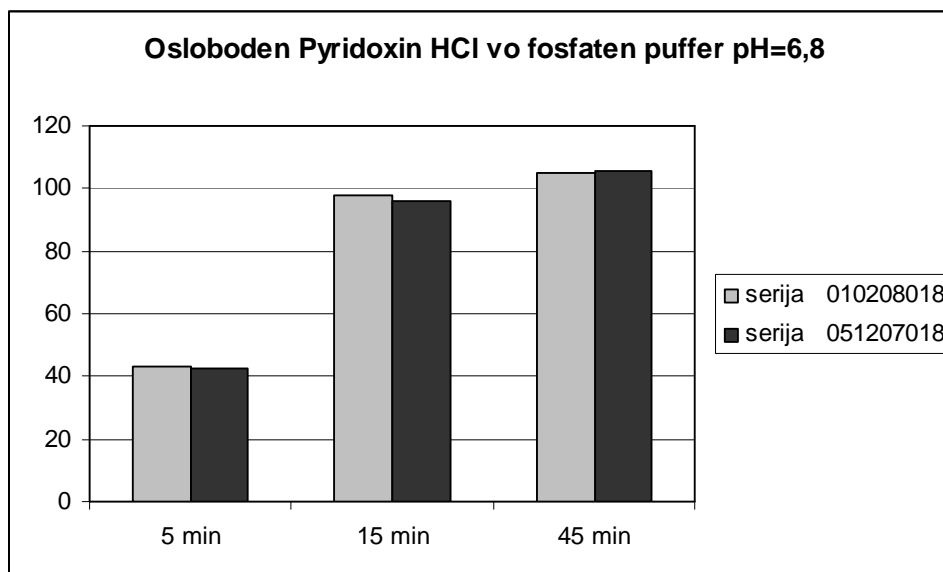


Sl 2. Sredni vrednost od oslobodeniot pyridoxin HCl vo acetaten puffer po trite uzorciranja

Tabela 3. Procent na osloboden pyridoxin HCl vo fosfaten puffer pH=6,8

tableta	Procent na osloboden pyridoxin HCl vo fosfaten puffer pH=6,8					
	serija 010208018			serija 051207018		
	5 min.	15 min.	45 min.	5 min.	15 min.	45 min.
1	38,76	93,23	111,33	49,81	93,08	102,77
2	51,53	93,30	103,89	37,04	92,93	102,99
3	42,74	97,66	104,27	41,54	90,15	101,42
4	42,59	98,34	100,74	41,62	90,07	104,95
5	38,99	91,95	100,74	41,17	94,35	108,78
6	40,49	91,73	108,70	42,14	94,50	110,81
7	40,49	98,49	108,85	40,42	99,69	108,85
8	45,90	101,04	107,73	45,98	99,61	105,17
9	49,81	104,50	107,35	44,77	99,01	104,50
10	41,92	101,57	107,88	45,00	98,64	107,28
11	40,79	101,34	100,89	39,14	100,14	107,28
12	41,09	100,36	100,74	39,06	100,29	105,47
x	42,93	97,79	105,26	42,31	96,04	105,85
max. (%)	51,53	104,5	111,33	49,81	100,29	110,81
min. (%)	38,76	91,73	100,74	37,04	90,07	101,42
RSD	9,53	4,38	3,65	8,35	4,10	2,65
f₂	92,75					

Na tabletite od dvete serii izvršena e analiza spored proizvodniot protocol za Vitamin B6 tableti á 20 mg. Site parametri (izgled, masa, cvrstina, dimenzii, trošnost, raspadlivost, sodržina, voednacenosť i rastvorlivost) za dvete serii tableti se analizirani spored proizvodniot protocol na Vitamin B6 tableti á 20 mg i se vo negova soglasnost.



Sl 3. Sredni vrednost od oslobodeniot pyridoxin HCl vo fosfaten puffer po trite uzorciranja

Zaključok

Izvršeno e sporedbeno ispitivanje na brzina na osloboduvanje na pyridoxin HCl vo Vitamin B6 tableti á 20 mg. Analizite se izvršeni na tableti proizvedeni vo proizvodnite pogoni na AD Jaka 80 vo: Radoviš ul. Maršal Tito 42 i vo Skopje ul. Prvomajska bb. Potrebata od ovie sporedbeni analizi e poradi promenata na mestoto na proizvodstvo od Radoviš vo Skopje.

Se ispitivaše brzina na osloboduvanjeto na pyridoxin HCl vo Vitamin B6 tableti á 20 mg vo tri različni mediumi: 0,1 M HCl so pH=1,2; acetaten puffer so pH=4,5 i fosfaten puffer so pH=6,0. Osloboduvanjeto na pyridoxin HCl beše sledeno vo tri vremenski intervali na rastvorlivosta: po 5, 15 i 45 min. Od dobienite rezultati može da se zakluči deka pyridoxin HCl se osloboduva podednakvo vo trite vremenski intervali po 5, 15 i 45 min kaj Vitamin B6 tableti á 20 mg proizvedeni na starata lokacija i na novata lokacija. Od statističkata obrabotka na podatoci se gleda deka odstupuvanjata na rezultatite kaj dvete serii tableti vo trite vremenski intervali na uzorciranje se mnogu mali. Sličnosta na tabletite od dvete serii se potvrduva i so faktorot na sličnost f_2 koj e nad 92 vo site tri mediumi.

Literatura

1. *EP,6 (European Pharmacopoeia. 6th)* Council of Europe: Strasbourg, 2008 (2.9.5), pp 278
2. *USP 30–NF 25 (The United States Pharmacopoeia 30–National Formulary 25)*, U.S.P.Convention, Inc. meeting at Washington, 2007, pp 3083
3. *BP (British Pharmacopoeia)*, The Stationery Office on the Medicines and Healthcare products: London, 2007
4. *ICH Q10: Guidance for industry: Pharmaceutical Quality System*, European Medicines Agency: London 2008
5. *Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications* 07/07/06 pp 5
6. EMEA/CPMP (European Medicines Agency/Committee For Proprietary Medicinal Products) *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, London, 2001
7. *EP,6 (European Pharmacopoeia. 6th)* Council of Europe: Strasbourg, 2008 (2.9.3), pp 266-275

II Međunarodni Kongres "Inženjerstvo, ekologija i materijali u procesnoj industriji"
II International Congress "Engineering, Ecology and Materials in Processing Industry"

8. *USP 30–NF 25 (The United States Pharmacopoeia 30–National Formulary 25)*,
U.S.P.Convention, Inc. meeting at Washington, 2007, pp 2231-2232